

# Identification of Patients with High-Risk for Pulmonary Metastases after Curative Resection of Colorectal Cancer

Sahaphol Anannamcharoen MD\*,  
Chinnakrit Boonya-Ussadol MD\*

\* Department of Surgery, Phramongkutklao Hospital, Bangkok, Thailand

**Background:** The presence of distant metastases from colorectal cancer (CRC) does not preclude curative treatment. Early detection of pulmonary metastases at a potentially curable stage could improve survival. The aim of the present study was to assess the prognostic significance of commonly reported clinicopathologic features to identify high-risk patients who would likely benefit from more intensive chest surveillance for pulmonary metastases.

**Material and Method:** A total of 351 consecutive patients, with surgical Stages I-III colorectal cancer, who underwent curative resection at Phramongkutklao hospital from 1999 to 2005, were followed regularly according to the established guidelines with routine physical examination, serum carcinoembryonic antigen (CEA) and colonoscopic surveillance. Imaging studies for detecting metastases were computed tomography (CT), plain film radiography, and ultrasonography. Clinical and pathologic features were analyzed for their association with pulmonary metastasis.

**Results:** There were 145 patients who had been operated for longer than five years after curative intent surgery. Of these, nineteen patients were lost to follow-up or died from other causes that were unrelated to colorectal cancer. Pulmonary metastases were detected in 26 patients by either CXR or CT scan. Median time to pulmonary metastasis was 19 months (95 percent CI, 12-35). According to an univariate analysis, with log-rank test, identified four factors associated with pulmonary metastasis: Tumor stage T4, Nodal stage N2, elevation of serum CEA  $\geq 3.4$  ng/ml and presence of lymphovascular invasion(LVI). According to a multivariate analysis, with Cox regression, found an elevation of serum CEA  $\geq 3.4$  ng/ml which was an independent factor that was significantly associated with pulmonary metastasis (Hazard ratio (HR), 8.9; 95 percent CI, 3.6-22;  $p < 0.01$ ). The present study revealed that 50 percent of patients who had more than one of these risk factors would eventually develop pulmonary metastases

**Conclusion:** An elevation of serum CEA  $\geq 3.4$  ng/ml was found as an independent factor that was significantly associated with pulmonary metastasis whereas tumor stage T4, nodal stage N2 and presence of lymphovascular invasion(LVI) were not independent clinicopathologic features associated with subsequent pulmonary metastases. Chest CT scan has greater sensitivity than chest radiography in detection of pulmonary metastasis and should be considered as an imaging study of choice for intensive chest surveillance for patients who had more than one of these risk factors.

**Keywords:** Pulmonary metastases, Colorectal cancer, Risk factor

**J Med Assoc Thai 2012; 95 (Suppl. 5): S86-S91**

**Full text. e-Journal:** <http://jmat.mat.or.th>

Colorectal cancer (CRC) is the second most common visceral malignancy in industrialized countries; the highest incidences are encountered in North America, Australia, New Zealand, Europe and Japan<sup>(1)</sup>. In Thailand colorectal cancer (CRC) is the third in frequency in males after the cancers of liver and lung, and the fifth after cancers of the cervix, breast, liver

and lung for females<sup>(2)</sup>. Postoperative surveillance is indicated in patients with colorectal carcinoma since a large percentage of colorectal cancer patients eventually develop metastatic or advanced disease following resection of the primary tumor. Lung is the most common site of extra-abdominal metastatic disease<sup>(3)</sup>. Surgery for lung metastasis is the only potentially curative treatment, with survival rates of 40% at 5 years and 30% at 10 years reported in publications<sup>(3,4)</sup>. The aim of the present study was to assess the prognostic significance of commonly reported clinicopathologic features to identify high-risk patients who would likely

**Correspondence to:**

Anannamcharoen S, Department of Surgery, Phramongkutklao Hospital, Bangkok 10400, Thailand.  
Phone: 0-2354-7600 ext. 93130  
E-mail: [sahaphola@yahoo.com](mailto:sahaphola@yahoo.com)

benefit from more intensive chest surveillance.

### **Material and Method**

The present study was reviewed and approved by the Institutional Review Board of Phramongkutklo Hospital. The authors performed a retrospective review of data gathered from a prospective cohort of 351 consecutive patients who were diagnosed as surgical Stages I-III colorectal cancer from 1999 to 2005. All patients were given regular follow-up after accomplishing R0 resection and completion of adjuvant treatment, according to established guidelines with routine physical examination, serum carcinoembryonic antigen (CEA) and colonoscopic surveillance. Imaging studies for detecting organ metastases were computed tomography (CT), plain film radiography and ultrasonography. Standard pathologic analysis was performed on all resection specimens. Each colonic tumor was staged according to the AJCC Cancer Staging Manual, 7<sup>th</sup> edition<sup>(5)</sup>. Tumor locations were organized into two categories: colon and rectum. Pathologic features, such as tumor differentiation, mucinous component and lymphovascular invasion (LVI) were documented. All distant site metastases detected during postoperative surveillance were identified. Pulmonary metastasis was identified as clinical, radiologic and/or pathologic evidence of disease in lungs. The records of each patient were reviewed for age, sex, tumor location, tumor stage, pathologic features of primary colorectal cancer, type of surgery and the disease-free interval between the resection of the primary colorectal lesion and the appearance of local recurrence or metastatic disease.

### **Statistical analysis**

Disease-free interval was calculated from date of surgery to date of appearance of the pulmonary metastases. Disease free survival was calculated using the Kaplan-Meier method. Clinical and pathologic features were analyzed for their association with pulmonary metastasis. The log-rank test and Cox regression analysis were used to identify factors significantly associated with pulmonary metastases. A probability value less than 0.05 was considered significant.

### **Results**

There were 145 patients who had been operated for longer than five years. Of these, nineteen patients were lost to follow-up or died from other causes that were unrelated to colorectal cancer. Clinicopathologic characteristics of 126 patients were summarized

in Table 1. Pulmonary metastases were detected in 26 patients by either CXR or CT scan. Five-year disease free survival for this cohort was 75.1 percent. Median time to pulmonary metastasis was 19 months (95 percent CI, 12-35). Features such as tumor location, tumor size, perforation, obstruction, histologic differentiation, mucinous or signet-ring cell type and number of nodes examined, were not found to be statistically significant prognostic factors. According to univariate analysis, with log-rank test, identified four factors associated with pulmonary metastasis: Tumor stage T4, Nodal stage N2, elevation of postoperative serum CEA  $\geq 3.4$  ng/ml after surgery and presence of lymphovascular invasion (LVI). According to multivariate analysis, with Cox regression, found an elevation of postoperative serum CEA  $\geq 3.4$  ng/ml which was an independent factor that was significantly associated with pulmonary metastasis (Hazard ratio (HR), 8.9; 95 percent CI, 3.6-22;  $p < 0.01$ ) (Table 2). Features such as tumor location, tumor size, perforation, obstruction, histologic differentiation and number of nodes examined, were not found to be statistically significant prognostic factors in the present study. Five-year actuarial incidence of pulmonary metastasis increased significantly with increased numbers of risk factors (0 factors, 10.7%; 1 factor, 18.7%; 2 factors, 50%) as shown in Table 3.

### **Discussion**

McCormack and Attiyeh estimated that 10% of all patients with colorectal carcinoma develop pulmonary metastasis and only 1% will develop solitary metastasis<sup>(6)</sup>. Surgical resection remains an important form of treatment for pulmonary metastasis that improves the postoperative survival rate. In developed countries, most centers select computed tomography scans (CT scan) for postoperative chest surveillance at 6 or 12 monthly intervals for the first two or three years, combined with regular measurements of serum carcinoembryonic antigen. However, in developing countries, the optimal surveillance strategy is a matter of debate. The high cost of sophisticated investigations and the scarcity of resources are important matters that have to be of concern for the selection of surveillance strategy. In Thailand, chest radiography (CXR) has routinely been used for postoperative chest surveillance and chest CT scan will be performed only in high-risk patients who would likely develop pulmonary metastasis. Unfortunately, only 15-20% of patients with pulmonary metastases have symptoms that reflect the proximity of metastatic lesions to the central airways<sup>(7)</sup>. Cough and hemoptysis are the most frequent

**Table 1.** Clinicopathologic characteristics of patients

Factor	Categories	Number of patients (n = 126)
Age(yr)	Median (min-max)	61.5 (30-88)
	≤ 50	25 (19.8%)
	> 50	101 (80.2%)
Gender	Male: Female	67:59
Pulmonary metastases	No	100 (79.4%)
	Yes	26 (20.6%)
	Lung only	16 (61.6%)
	Multiple organs	10 (38.4%)
Tumor location	Colon	68 (53.9%)
	Rectum	58 (46.1%)
Histologic differentiation	Well/Moderate	109 (86.5%)
	Poor/Undifferentiated	17 (13.5%)
Tumor T stage	T1-3	110 (86.3%)
	T4	16 (13.7%)
Nodal stage	N0-1	96 (76.2%)
	N2	30 (23.8%)
Lymphovascular invasion	Yes	50 (39.6%)
	No	76 (60.4%)
Number of nodes examined	≤ 12	59 (46.8%)
	> 12	67 (53.2%)
Postoperative CEA	≥ 3.4	22 (17.5%)
	< 3.4	104 (82.5%)

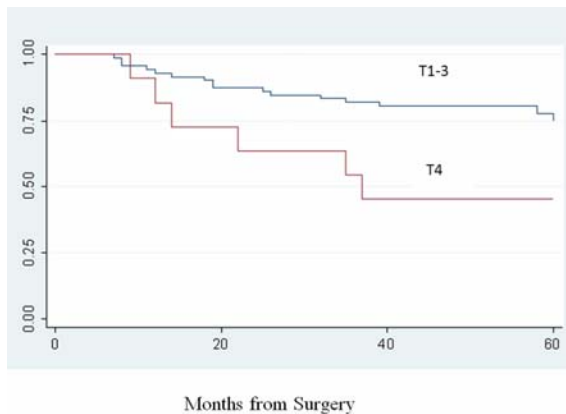
Values are mean or absolute number (percent)

**Table 2.** Univariate and multivariate analysis of patient and tumor factors with disease free survival

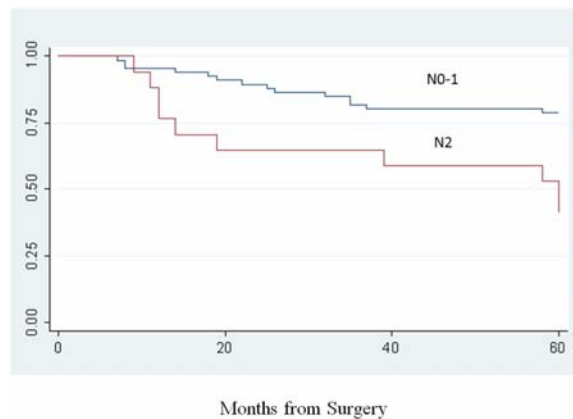
Factor	Category	Univariate analysis	Multivariate analysis		p-value
		Three-year pulmonarymetastasis (95% CI)	Log-rank p-value	Hazard ratio (95% CI)	
T stage	T1-3	81.9% (73.1-90.7)	0.02	NA	NA
	T4	54.5% (39.5-69.5)			
N stage	N0-1	81.8% (72.7-91.1)	< 0.01	NA	NA
	N2	58.8% (56.5-61.1)			
Lymphovascular Invasion	No	84.6% (74.8-94.4)	0.02	NA	NA
	Yes	67.7% (51.2-84.2)			
Postoperative CEA	< 3.4	84.9% (76.6-93.1)	< 0.01	8.9 (3.6-22)	NA
	≥ 3.4	30.0% (1.5-58.4)			

**Table 3.** Number of risk factors(lymphovascular invasion, tumor stage T4, and nodal stage N2) and pulmonary metastasis

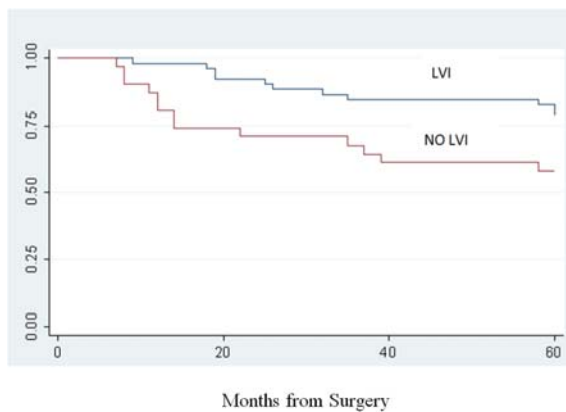
Risk factors	Pulmonary metastases Number (%)		p-value
	No	Yes	
0 factor	50 (89.3)	6 (10.7)	< 0.01
1 factor	39 (81.3)	9 (18.7)	
2 or more factors	11 (50)	11 (50)	



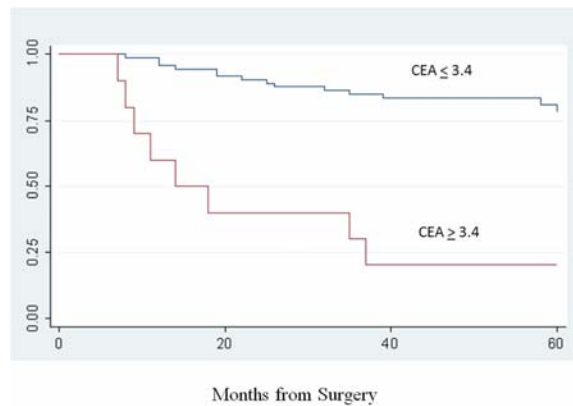
**Fig. 1**



**Fig. 2**



**Fig. 3**



**Fig. 4**

symptoms. Fever, ill-defined chest discomfort and paraneoplastic syndromes are occasionally seen<sup>(7-14)</sup>. Chest CT scan is recognized as an ideal investigative tool to assess the presence of pulmonary metastases due to greater sensitivity than chest radiography in detection of pulmonary metastasis. Nevertheless, the positive yield of CT scan in patients with a normal chest x ray at the time of presentation, with potentially resectable metastases from colorectal cancer is only 5%<sup>(15)</sup>. For this reason, the use of CT scan as routine postoperative chest surveillance does not provide a worthwhile benefit in all cases. In addition this is too expensive to be affordable in developing countries. Postoperative chest surveillance with chest CT scan should be selected in high-risk patients who would likely benefit for more intensive chest surveillance. In the present study, risk factors that were found associated with subsequent pulmonary metastasis are known as general poor prognostic factors for colorectal cancer especially an elevation of serum CEA level which was found as an independent prognostic factor.

However, the authors have to realize that the higher level of this biomarker shortly after surgery may be caused by occult metastases that were not capable of being detected before surgery and then gradually grow until apparently found during the postoperative surveillance period. With regard to other factors such as lymphovascular invasion, adjacent organ involvement, and nodal stage N2, although these were not found as independent risk factors, the present study revealed that 50 percent of patients who had more than one of these risk factors would eventually develop pulmonary metastases (Table 3). For this reason the authors have to follow patients with these poor prognostic features more intensively with high index of suspicious. The result of the present study would be helpful for a physician's decision making in performing intensive chest surveillance with chest CT scan on a case to case basis.

### Conclusion

Clinicopathologic features that are signifi-

cantly associated with pulmonary metastasis after curative resection of stage I-III colorectal cancer are tumor stage T4, nodal stage N2, presence of lympho-vascular invasion and especially the postoperative elevation of serum CEA level  $\geq 3.4$  ng/ml. Chest CT scan has greater sensitivity than chest radiography in detection of pulmonary metastasis and should be considered as an imaging study of choice for intensive chest surveillance for patients who had more than one of these risk factors.

#### Potential conflicts of interest

Phramongkutklao Hospital's Foundation under Her Royal Highness Princess Maha Chakri Sirindhorn's Patronage.

#### References

1. Faivre J, Bouvier AM, Bonithon-Kopp C. Epidemiology and screening of colorectal cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002; 16: 187-99.
2. Khuhaprema T, Srivatanakul P. Colon and rectum cancer in Thailand: an overview. *Jpn J Clin Oncol* 2008; 38: 237-43.
3. McCormack PM, Ginsberg RJ. Current management of colorectal metastases to lung. *Chest Surg Clin N Am* 1998; 8: 119-26.
4. Okumura S, Kondo H, Tsuboi M, Nakayama H, Asamura H, Tsuchiya R, et al. Pulmonary resection for metastatic colorectal cancer: experiences with 159 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 867-74.
5. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 1471-4.
6. McCormack PM, Attiyeh FF. Resected pulmonary metastases from colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1979; 22: 553-6.
7. Rusch VW. Pulmonary metastasectomy. Current indications. *Chest* 1995; 107 (6 Suppl): 322S-31S.
8. McCormack P. Surgical resection of pulmonary metastases. *Semin Surg Oncol* 1990; 6: 297-302.
9. Wright JO 3rd, Brandt B 3rd, Ehrenhaft JL. Results of pulmonary resection for metastatic lesions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 83: 94-9.
10. Wilkins EW Jr, Head JM, Burke JF. Pulmonary resection for metastatic neoplasms in the lung. Experience at the Massachusetts General Hospital. *Am J Surg* 1978; 135: 480-3.
11. Morrow CE, Vassilopoulos PP, Grage TB. Surgical resection for metastatic neoplasms of the lung: experience at the University of Minnesota Hospitals. *Cancer* 1980; 45: 2981-5.
12. Takita H, Edgerton F, Karakousis C, Douglass HO Jr, Vincent RG, Beckley S. Surgical management of metastases to the lung. *Surg Gynecol Obstet* 1981; 152: 191-4.
13. Takita H, Merrin C, Didolkar MS, Douglass HO, Edgerton F. The surgical management of multiple lung metastases. *Ann Thorac Surg* 1977; 24: 359-64.
14. Joseph WL. Criteria for resection of sarcoma metastatic to the lung. *Cancer Chemother Rep* 1974; 58: 285-90.
15. Jeffery GM, Hickey BE, Hider P. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (1): CD002200.

---

## การศึกษาลักษณะพยาธิวิทยาคลินิกเพื่อค้นหาผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการแพร่กระจายของมะเร็งเข้าสู่ปอดภายหลังการผ่าตัดมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักแบบหวังผลหายขาด

สหพล อนันต์นำเจริญ , ชินกฤต บุญญอัสตร

**วัตถุประสงค์:** ศึกษาลักษณะทางพยาธิวิทยาคลินิกที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำของโรคแบบแพร่กระจายเข้าสู่ปอดของผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักที่ได้รับการผ่าตัดแบบหวังผลหายขาด เพื่อเป็นการทำนายว่าผู้ป่วยรายใดมีความเสี่ยงสูงและควรได้รับการเฝ้าระวังติดตามอย่างใกล้ชิดกว่าผู้ป่วยทั่วไป

**วัสดุและวิธีการ:** ผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักระยะที่ 1-3 จำนวน 351 รายที่ได้รับการผ่าตัดในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าตั้งแต่ปี พ.ศ. 2542 ถึง พ.ศ. 2548 ซึ่งได้รับการเฝ้าระวังการกลับเป็นซ้ำของโรคภายหลังการผ่าตัดแบบหวังผลหายขาดและเสริมการรักษาเสริม โดยการให้เคมีบำบัด หรือร่วมกับการฉายรังสี ตามมาตรฐานได้รับการตรวจติดตาม โดยการตรวจวัดระดับสารซีอีเอในกระแสเลือด การตรวจส่องกล้องลำไส้ใหญ่ การตรวจเอ็กซเรย์ปอด การตรวจอัลตราซาวด์ช่องท้อง ตลอดจนเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ปอดและช่องท้อง เพื่อทำการศึกษาวิเคราะห์ว่าลักษณะทางพยาธิวิทยา และลักษณะอาการทางคลินิกใดบ้างที่เพิ่มอัตราเสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำของโรคกระจายของโรคเข้าสู่ปอด

**ผลการศึกษา:** จากผู้ป่วยจำนวน 145 รายที่ได้รับการเฝ้าระวังติดตามเกินกว่า 5 ปี พบว่ามี 19 รายที่ขาดการติดตามหรือเสียชีวิตจากสาเหตุอื่นที่ไม่เกี่ยวข้องกับโรคมะเร็งที่เป็นอยู่โดยไม่พบการกระจายของโรคเข้าสู่ปอดจากการศึกษานี้พบผู้ป่วย 26 รายที่ได้รับการตรวจพบว่ามีกระจายของโรคเข้าสู่ปอด จากการตรวจเอ็กซเรย์ปอดแบบธรรมดาหรือพบจากการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ปอด ค่ามัธยฐานของเวลาที่ตรวจพบการกระจายเข้าสู่ปอดคือ 19 เดือน(ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 คือ 12-35 เดือน) จากการวิเคราะห์พบว่า โดยการเพิ่มขึ้นของระดับซีอีเอในกระแสเลือดที่มากกว่า 3.4 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร จะเป็นปัจจัยอิสระเพียงตัวเดียวที่เพิ่มอัตราเสี่ยงของการกระจายของโรคเข้าสู่ปอด 8.9 เท่า(ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 คือ 3.6-22 เท่า) ซึ่งมีนัยสำคัญทางสถิติ ขณะที่ก่อนเนื้อมะเร็งที่เป็นที่ลุกลามติดกับอวัยวะข้างเคียง (ระยะ T4) ก่อนมะเร็งที่พบมีการกระจายเข้าสู่ต่อมน้ำเหลืองมากกว่า 4 ต่อมนขึ้นไป(ระยะ N2) และ การพบว่ามี การแทรกซึมของเซลล์มะเร็งเข้าสู่หลอดเลือดหรือหลอดน้ำเหลือง ถือเป็นลักษณะทางพยาธิวิทยาคลินิกที่เพิ่มอัตราเสี่ยงของการกระจายของโรคเข้าสู่ปอด โดยพบว่าประมาณร้อยละ 50 ของผู้ป่วยที่มีปัจจัยเหล่านี้มากกว่าหนึ่งปัจจัยจะพบการกระจายของโรคเข้าสู่ปอดในภายหลัง แม้จะได้รับการผ่าตัดแบบหวังผลหายขาด

**สรุป:** การเพิ่มขึ้นของระดับซีอีเอในกระแสเลือดที่มากกว่า 3.4 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร เป็นปัจจัยอิสระเพียงตัวเดียวที่เพิ่มอัตราเสี่ยงของการกระจายของโรคเข้าสู่ปอด ขณะที่ก่อนเนื้อมะเร็งที่เป็นที่ลุกลามติดกับอวัยวะข้างเคียง (ระยะ T4) ก่อนมะเร็งที่พบมีการกระจายเข้าสู่ต่อมน้ำเหลืองมากกว่า 4 ต่อมนขึ้นไป (ระยะ N2) และการพบว่ามี การแทรกซึมของเซลล์มะเร็งเข้าสู่หลอดเลือดหรือหลอดน้ำเหลือง ถือเป็นลักษณะทางพยาธิวิทยาคลินิกที่เพิ่มอัตราเสี่ยงของการกระจายของโรคเข้าสู่ปอด โดยผู้ป่วยที่มีปัจจัยเหล่านี้มากกว่าหนึ่งปัจจัย ควรได้รับการเฝ้าตรวจติดตามอย่างใกล้ชิดโดยใช้เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ปอด เพื่อการตรวจติดตามผู้ป่วยกลุ่มนี้ อันถือเป็นทางเลือกหนึ่งที่สามารถช่วยให้ค้นพบการกระจายของโรคเข้าสู่ปอดได้เมื่อยามมากขึ้น